Lane Medical Library

Ueber die physiologische Wirkung des Hydrohydrastininum hydrochloricum.

Inaugural-Dissertation

welche

zur Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin und Chirurgie

mit Zustimmung

der medicinischen Facultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

am 14. August 1893

nebst den angefügten Thesen

öffentlich vertheidigen wird

der Verfasser

William Kramm

aus Tempelburg.

Opponenten:

Dr. med. Felix Bock, prakt. Arzt.
Mieczysloaw Epstein, prakt. Arzt.
Dittmar Frohmann, prakt. Arzt.

Berlin 1893.

Gedruckt bei L. Schumacher.

Seiner Mutter

der Verfasser.

Im Jahre 1883 wurde in der gynäkologischen Section der Naturforscherversammlung zu Freiburg der Extract der Wurzel von Hydrastis canadensis, welcher in Amerika schon lange therapeutische Verwerthung gefunden hatte, von Schatz als wirksames Mittel zur Stillung uteriner Blutungen empfohlen. Drei Jahre später stellte er genauere Indicationen für die therapeutische Anwendung desselben auf. Und mit gutem Erfolg wurde das Mittel weiterhin wie bei Uterinblutungen auch als Stypticum bei Epistaxis, Hämoptoe, Hämorrhoidalblutungen und als Tonicum bei Dyspepsie in Gebrauch genommen.

Die Hydrastis canadensis ist eine in Nordamerika (den Vereinigten Staaten und Canada) einheimische Ranunculacee, die auch als Warneria canadensis oder als Yellow Puccon bezeichnet wird. Verwendung findet von der Pflanze, wie oben erwähnt, die Wurzel, welche als sogenannte canadische Gelbwurzel (Yellow root) in den Handel kommt. Die Droge enthält hauptsächlich Berberin (4 pCt.) und daneben Hydrastin (ca. 1 pCt.).

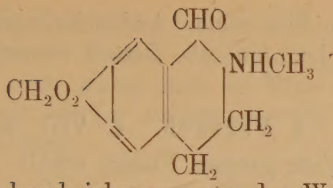
Nach den Angaben von M. Freund in seinen Beiträgen zur Kenntniss des Hydrastins (in Liebig's Annalen der Chemie, Band 271) wurde das Hydrastin schon im Jahre 1851 von Durand in der Wurzel der Hydrastis canadensis beobachtet. Doch hat sich erst 10 Jahre später Perrins eingehender mit dem Studium dieser Droge befasst und dabei das Hydrastin als neues Alkaloid charakterisirt. Im Jahre 1885 begann Freund selbst zusammen mit W. Will seine Untersuchungen über das Hydrastin, um sie später, theils allein, weiterfortzuführen.

Ausser Berberin und Hydrastin wurde in der Wurzel von Hydrastis canadensis noch das Vorhandensein eines stickstofffreien Productes nachgewiesen, in welchem später das Meconin erkannt wurde. Aüs den Freund'schen Untersuchungen nun, welche zu einem Einblick in die Structur der Hydrastinbase führten, seien einige hier angeführt.

Durch Oxydation der Base mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung gelang es, aus dem Reactionsproduct eine stickstofffreie Säure zu isoliren, welche als Opiansäure charakterisirt wurde. — Eine weitere bemerkenswerthe Thatsache ergab sich, als das Alkaloid der Oxydation mit verdünnter Salpetersäure unterworfen wurde. Es schieden sich Krystalle einer Substanz ab, die wiederum als Opiansäure erkannt wurde, während das Filtrat beim Uebersättigen mit Alkali eine voluminös ausfallende Verbindung lieferte, für welche später die Zusammensetzung $C_{11}H_{13}NO_3$ ermittelt und der Name Hydrastinin eingeführt wurde. Dies Ergebniss der glatten Spaltung des Hydrastins in Opiansäure und Hydrastinin und der Vergleich dieser Reaction mit der schon von Wöhler in analoger Weise erzielten Zerlegung des Narcotins in Opiansäure und Cotarnin — Körper, deren Constitution sämmtlich bekannt war — führten zu einer Verwerfung der ursprünglich von Mahla für das Hydrastin angegebenen Formel, welche $C_{22}H_{23}NO_6$ lautete und zu einer Umänderung in $C_{21}H_{21}NO_6$, eine Formel, deren Richtigkeit durch weitere directe Analysen sichergestellt wurde.

Das Hydrastinin nun, der basische Complex des Hydrastins, ist eine Substanz, welche aus verschiedenen Lösungsmitteln in schönen bei 116—117° schmelzenden Krystallen erhalten wird. In saurer Lösung wird das Hydrastinin durch Zink oder Natriumamalgam mit Leichtigkeit zu einer starken Base, dem Hydrohydrastinin, reducirt, welches bei 66° schmilzt und die Formel $C_{11}H_{13}NO_2$ hat. Dasselbe kann auch durch Behandlung des Hydrastinins mit einer heissen, wässrigen Lösung von Kalihydrat und nachherigem Zusatz von Salzsäure als Chlorhydratverbindung dargestellt werden. Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, dass das Hydrastinin als ein Aldehyd, die Hydrobase als der entsprechende Alkohol aufzufassen sei. Der leichte Uebergang des Hydrastinins in die Hydroverbindung, von welchem oben die Rede war, entspricht der Reduction des Aldehyds zum Alkohol. Umgekehrt wurde der Beweis erbracht, dass das Hydrohydrastinin — der Alkohol — durch gelinde Oxydation sich in das Hydrastinin — den Aldehyd — verwandelt. Als Aldehyd geschrieben, lautet die Formel für das Hydrastinin: $C_{10}H_{12}NO_2(CHO)$.

Die Constitutionsformel endlich für das Hydrastinin, welche durch weitere Untersuchungen von Freund ermittelt wurde, ist:



Den bisher beschriebenen, aus der Wurzel von Hydrastis canadensis dargestellten Substanzen ist bereits, mit Ausnahme des Hydrohydrastinins, eine physiologische Untersuchung zu Theil geworden. „Denn, wie Freund ausführt, der Umstand, dass andere Barberin enthaltende Pflanzen eine Anwendung als Styptica nicht erfahren haben, liess die Annahme zu, dass die Wirksamkeit der Hydrastiswurzel ihrem Gehalt an Hydrastin zuzuschreiben sei. Nun ist aber die Wirkung der Hydrastis eine cumulative; das Mittel wirkt kaum oder doch nur recht unsicher bei bereits eingetretener Blutung, während es gute Resultate erzielt, wenn es längere Zeit hindurch vor Eintritt der Blutung gegeben wird. Dieses Verhalten rief die Vermuthung hervor, dass das Mittel erst dann seine Wirkung entfalten kann, wenn unter dem langsam oxydirenden Einfluss des Organismus eine Spaltung des Hydrastins in Opiansäure und Hydrastinin eingetreten ist, dass also die letztgenannte Base die eigentlich wirksame Substanz der Hydrastis sei. Von diesem Gesichtspunkte ausgehend hat Herr E. Falk in der physiologischen Abtheilung des pharmakologischen Instituts das Hydrastin und Hydrastinin einer vergleichenden Untersuchung unterzogen.“ — Von den bezüglich der Wirkung des Hydrastinins gewonnenen Resultaten wird am Schluss dieser Arbeit die Rede sein. Ich selbst hatte nun Gelegenheit, auf Anregung des Herrn Dr. Langgard im pharmakologischen Institut den 3. der genannten Körper, das Chlorhydrat der Hydrobase des Hydrastinins, einer physiologischen Untersuchung zu unterwerfen. Die Substanz war zum Theil in der chemischen Abtheilung des Instituts dargestellt, zum Theil von E. Merk in Darmstadt bezogen; beidemal verdankte ich sie der Güte des Herrn Dr. M. Freund. — Das Hydrohydrastininum hydrochloricum ist ein weisses, fein krystallinisches Pulver, in Wasser, zumal in der Wärme, leicht löslich. Die farblose Lösung nimmt beim Erhitzen oder bei längerem Stehen in der Kälte eine leicht gelbliche Farbe an.

Die ersten Versuche mit der Substanz stellte ich an Kaltblütern und zwar an Fröschen an.

Es folgen hier meine Aufzeichnungen über die wichtigsten Versuche, um die daraus zu ziehenden Resultate zu erläutern.

I. Versuch. 4. VIII. 92.

Ein ziemlich grosser Frosch erhält

Uhr.

1,50 eine Injection von 0,5 ccm einer 2proc. Lösung (= 0,01 g Hydrohydr. hydrochl.) unter die Rückenhaut.

2,30 Der Frosch zuckt bei Beklopfen der Haut zusammen und springt mit auffallender Lebhaftigkeit fort.

2,45 Die Extremitäten sind etwas steif, der Sprung ist etwas spastisch.

2,50 Es gelingt, die hinteren Extremitäten des Frosches auszustrecken, er lässt sie ruhig liegen, erst auf Beklopfen zieht er sie wieder an.

2,55 Der Frosch lässt sich auf den Rücken legen.

3,10 Unter einzelnen widerstrebenden Muskelzuckungen lassen sich die beiden hinteren Extremitäten ausstrecken. Auf Beklopfen wird die eine derselben schnell und heftig angezogen, die andere krampfhaft gestreckt.

3,15 Beklopfen des Frosches ruft kurzdauernde krampfhafte Streckung aller Extremitäten oder auch einen Sprung mit spastisch gestreckten Extremitäten hervor.

3,45 Bei mehrmaligem Beklopfen erfolgt auf neue Hautreize nur noch schwächere Zuckung, alsdann gar keine Reaction mehr. Die Extremitäten sind schlaff. Nach kurzer Erholungszeit stellt sich die Erregbarkeit für Hautreize wieder her.

4,30 Auf Reiz erfolgt nur noch schwache Muskelzuckung, aber immer noch stärker als normal. Der Frosch springt wie vor dem Versuch.

6,45 Hautreize rufen kaum noch ein Zusammenzucken des Frosches hervor; die Springbewegungen sind natürlich und frei.

Am folgenden Tage zeigt der Frosch normales Verhalten.

Es hatten sich also 40 Min. nach der Injection von 0,01 g die ersten Wirkungen der Substanz gezeigt, bestehend in leicht gesteigerter Reflexerregbarkeit, welche ca. 4 Stunden anhielt; es mischt sich mit diesem Zustande das Bild leichter Lähmungserscheinungen, welche zusammen mit dem ersten Phänomen vollständig zurückgehen.

II. Versuch. 4. VIII. 92.

Ein mittelgrosser Frosch erhält 0,02 g der Substanz. Diesmal zeigen sich schon nach 20 Min. die ersten Erscheinungen, etwas stärker ausgeprägt, als die im ersten Versuch beschriebenen.

III. Versuch. 6. VIII. 92.

Einem kleinen auf das Korkbrett aufgespannten Frosch wird

Uhr.	Puls.	
1,20		durch Abpräpariren des Sternums das Herz freigelegt.
1,25	56	
1,28	—	Injection von 0,5 ccm einer 2proc. Lösung (= 0,01 g H.).
1,35	52	
1,43	52	
1,53	48	Reflexerregbarkeit leicht gesteigert.
2,00	46	Reflexerregbarkeit bedeutend erhöht.
2,10	46	Auf Anblasen des Frosches erfolgt Zuckung, auf Beklopfen tetanische Streckung der Extremitäten.
2,25	46	
2,35	45	
2,45	44	Die Steigerung der Reflexerregbarkeit in gleicher Stärke erhalten.
5,15	48	Steigerung der Reflexerregbarkeit unverändert. Spontane Bewegungen der befreiten Extremitäten, wie zu Anfang, finden nicht mehr statt.
5,55	44	
6,15	40	Zuweilen spontane Bewegungen der hinteren Extremitäten, wie zum Fortspringen, gefolgt von reflektorischer Streckung.
6,30	42	Der Frosch, ganz frei gelassen, macht keine spontanen Bewegungen. Die Beine lessen sich in alle Lagen bringen. Auf Beklopfen erfolgt noch kurz dauernde tetanische Streckung. —

Die Injection von 0,01 g der Substanz rief also nach 25 Min. eine leichte Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor, welche sich in weiteren 17 Min. zu reflektorischem Tetanus steigerte. Erst nach 2 Stunden ging dieser Zustand unter gleichzeitigem Auftreten von paretischen Erscheinungen zurück. — Die Pulsfrequenz sank in circa 5 Stunden um 16 Schläge in 1 Min. — Um die Wirkung

der Substanz nach deutlicher zu gestalten, erhält der nächste Frosch die doppelte Dosis.

IV. Versuch. 6. VIII. 92.

Uhr	Pulse	
1,32	—	Fensterung eines kleinen Frosches.
1,37	60	
1,38	—	Injektion von 1 cbcm einer 2 proc. Lösung (= 0,02 gr. H.)
1,45	37	
1,50	—	Spontane Krämpfe. Sehr gesteigerte Reflexerregbarkeit.
1,55	32	Durch Berühren und Anhauchen des Frosches, durch Klopfen auf den Tisch wird Tetanus hervorgerufen.
2,00	32	Die Systole des Herzens ist kräftig, die Diastole wenig ausgiebig.
2,05	—	Hautreize rufen noch geringe Zuckung, aber keinen Tetanus mehr hervor. Die Bewegungen der befreiten Extremitäten sind weniger energisch als beim normalen Frosch. Daneben noch einzelne spontane Zuckungen.
2,10	22	
2,15	—	Auf starke Hautreize ganz schwache Zuckungen — Die Extremitäten fallen, erhoben, schlaff herunter. Daneben noch immer leichte spontane Zuckungen.
2,25	21	Vollständige Reactionsloligkeit.
2,43	22	Die Systole ist weniger energisch, die Diastole dagegen bedeutend ausgiebiger und länger geworden.
5,10	11	Herzaktion regelmässig. Die Ventrikel-Contraction folgt schnell auf die Contraction des Atriums; nach der Ventrikel-Contraction grosse Pause.
6,15	12	
6,30	16	Vollständige Lähmung des Frosches. —

Die Dosis von 0,02 g H. erzeugte schon 12 Min. nach der Injektion eine bis zum Tetanus gesteigerte Reflexerregbarkeit, und schon 15 Min. später traten die ersten Zeichen der Lähmung ein, welche 47 Min. nach der Injektion vollständig ausgesprochen war und 4 Stunden lang, soweit sich die Beobachtung des Thieres erstreckte, anhielt.

Die Herzfrequenz sank in 3 Stunden 32 Min. von 60 auf 11 Schläge in der Minute herab. Die Systole blieb

kräftig, die Diastole und speciell die Herzpause in derselben war sehr verlängert. —

Es handelte sich nun darum, die Natur der Krämpfe und Lähmungen näher festzustellen. Zu dem Zwecke wird in einem

Uhr V. Versuch 6. VIII. 92

5,45 einem kleinen Frosch die Arter. iliaca commun. sin. unterbunden.

5,50 Injection von 1,5 cbcm einer 2proc. Lösung (gleich 0,03 g H).

5,54 Der Frosch, freigelassen, springt lebhaft fort.

5,56 Auf leichtes Beklopfen und beim Versuch, fortzukriechen, gelangt der Frosch in einen lebhaften und langdauernden Opisthotonus. Beide Beine sind gleichmässig tetanisch gestreckt.

5,58 Bei leisester Berührung Tetanus. Nach Aufhören desselben bleiben die Extremitäten ausgestreckt liegen.

5,59 Ziemlich häufig spontaner Tetanus.

6,03 Es gelingt mit Vorsicht, die beiden Beine in Flexionsstellung zu bringen, ohne einen Krampfanfall auszulösen; daneben noch immer spontane Zuckungen.

6,10 Leichte Hautreize ohne Effect. Stärkere rufen noch kurzen Tetanus hervor. Spontane Zuckungen selten.

6,20 Nach einmaliger Zuckung auf Reiz tritt Reaktionslosigkeit ein; Extremitäten schlaff.

6,35 Auf festes Beklopfen nur leichte fibrilläre Zuckungen.

6,45 Vollständige Lähmung sämmtlicher Extremitäten. —

Die auf 0,03 g erhöhte Dosis erzeugte schon nach 6 Min. Tetanus; die allmählich sich einstellende Lähmung wurde complet ca. 1,25 Stunden nach der Injektion. Da das von der Blutzufuhr ausgeschaltete Bein sich ebenso verhielt, wie das rechte, so ist es ausgeschlossen, dass die spastischen und parlytischen Erscheinungen rein peripherischer Natur sind; sie müssen nothwendig durch Einwirkung der Substanz auf das Central-Nervensystem bedingt sein; um aber die noch mögliche Combination einer gleichzeitig centralen und peripherischen Einwirkung auszuschliessen resp. zu beweisen, wird der folgende Versuch angestellt.

VI. Versuch. 8. VIII. 92.

Uhr Pulse

12,40 — Fensterung eines kleinen Frosches. Unterbindung der Art. iliac. comm. sin.

12,50 54

Uhr	Pulse	
12,55	—	Injection von 1,5 cbcm einer 2 proc. Lösung (= 0,03 g H.).
1,00	—	Spontan und auf leiseste Reize Krämpfe.
1,01	—	Auf Hautreize starker Tetanus in allen Extremitäten.
1,06	35	
1,10	—	Reflexerregbarkeit noch erhöht; aber die Extremitäten schon etwas schlaff.
1,15	—	Nur noch auf sehr starkes Beklopfen leichte Zuckungen.
1,16	26	
1,24	11	Systole ziemlich kräftig, folgt schnell auf die Contraction des Atriums; nach der Ventricelcontraction lange Pause.
1,45	16	Vollständige Lähmung.
1,55	—	Beide Ischiadici freipräparirt: beide bei circa 50 cm Rollenabstand (Schlitteninductorium) durch den faradischen Strom reizbar.
2,00	12	
2,20	18	Herzaction unregelmässig. Auf 2—4 frequentere Schläge folgt längere Pause.
2,35	11	Herzaction wieder ziemlich regelmässig.
4,00	12	Herz wieder unregelmässig; nach mehreren gleichmässigen, langsamen Contractionen schieben sich meist zwei schnellere ein, von einer längeren Pause gefolgt.
8,00	—	Herz steht still; Ventrikel in Systole, blutleer; Atrium mässig gefüllt. —

Der Versuch erweist, dass eine Einwirkung der Substanz auf die Nervenendapparate oder die Muskulatur selbst nicht statt hat, dass also Krämpfe und Lähmungen rein centraler Natur sind. — Im Uebrigen sind die Erscheinungen analog den früher beobachteten: ca. 6 Min. nach der Injection Tetanus, 50 Min. nach derselben vollständige Lähmung. — Die Herzfrequenz sinkt in 1 Stunde 40 Min. von 54 auf 11 Schläge in der Minute, zugleich wird die Action unregelmässig; ca. 7 Stunden nach der Injection Herzstillstand in Systole.

Es war nunmehr wünschenswerth, die Einwirkung des Hydrohydrastinins innerhalb des Centralnervensystems genauer zu lokalisiren, zu entscheiden, ob es sich um eine Affection des Rückenmarks, der Medulla oblongata oder des Grosshirns oder um eine Combination mehrerer dieser Möglichkeiten handele. Zu dem Zweck wird in einer

Reihe von Versuchen theils die Medulla oblongata von dem Rückenmark abgetrennt, theils dieses in bestimmter Höhe durchschnitten und der Einfluss dieser Ausschaltungen auf die Krampf- und Lähmungserscheinungen studirt.

VII. Versuch. 10. X. 92.

Uhr
2.25 Kleiner Frosch; Injection von 1 ccm einer 2 proc. Lösung (= 0,02 g H.)
2,35 Krämpfe; Tetanus.
2,36 Durchschneidung des Rückenmarkes dicht unterhalb der Medulla oblongata. Die Reflexkrämpfe bestehen unverändert fort. Alsbald Lähmungserscheinungen.

Am folgenden Tage neben vollständiger Lähmung noch einzelne Zuckungen auf Beklopfen; bei wiederholtem Reiz Reactionslosigkeit.

Die Section bestätigt die gänzliche Durchschneidung der Medulla. —

Für die 3 folgenden Versuchen wird 3 Fröschen am Tage vor der Injection der Substanz das Rückenmark von der Medulla oblongata abgetrennt.

VIII. Versuch. 11. X. 92.

Mittelgrosser Frosch, dem am 10. X. 2,45 die Medulla oblongata vom Rückenmark abgetrennt ist, lebend und normal, wie ein enthirnter Frosch.

Uhr
1,13 Injection von 1 ccm einer 2 proc. Lösung (= 0,02 g H.)
2,00 Gesteigerte Reflexerregbarkeit. Auf stärkere Berührung folgt tetanische Streckung.
2,10 Leichte Lähmungserscheinungen.
2,30 Reaction immer schwächer, nur auf stärkste Reize folgend.
3,00 Absolute Lähmung.

Die Section ergiebt völlige Durchschneidung des Markes in der Höhe des oberen Randes der Scapula.

Die beiden nächsten, an ebenso präparirten Fröschen angestellten Versuche ergaben das nämliche Resultat: Krämpfe und Lähmungen stellten sich ein, unbeeinflusst von der Abtrennung der Medulla oblong., sei es, dass sie nach Eintritt der ersten Krampferscheinungen, oder vor dem Versuch überhaupt vollzogen wurde.

In zwei folgenden Versuchen wird 2 Fröschen das Rückenmark oberhalb des Lendenmarkes durchschnitten; gleichzeitig wird in dem einen Versuch der eine Plexus ischiadicus, in dem anderen werden beide Plexus durch-

trennt, so dass in dem einen Fall die beiden hinteren Extremitäten, in dem anderen die eine a priori gelähmt war. In sämmtlichen mit dem Rückenmark in Verbindung stehenden Extremitäten traten Krampf- und Lähmungserscheinungen in unveränderter Weise auf, die von der Verbindung mit dem Rückenmark abgeschnittenen Extremitäten blieben unverändert, wie vor der Injection.

Als Gesammtresultat aus den bisher verzeichneten Versuchen ergiebt sich über die Wirkung des Hydrohydrastinins auf den Frosch Folgendes: Die Substanz erzeugt beim Frosch eine bis zu tetanischen Krämpfen sich steigernde Erhöhung der Reflexerregbarkeit mit nachfolgenden Lähmungserscheinungen; die Krämpfe sind Reflexkrämpfe, die Folge einer Reizung des Rückenmarkes, ebenso wie die Paralysen die Folge einer auf das Stadium der Reizung folgenden Rückenmarkslähmung.

Auch das Herz wird von der Substanz beeinflusst: die Pulsfrequenz sinkt, die Herzaction wird unregelmässig, der Stillstand erfolgt in der Systole.

Die Wirksamkeit der verschiedenen angewandten Dosen gestaltete sich folgendermassen:

Die Injection von 1 cgr führte — je nach der Grösse des Frosches — in 25—40 Minuten zu einer Steigerung der Reflexerregbarkeit; nach einer Dauer von 31—60 Minuten machten sich die ersten Lähmungserscheinungen bemerkbar, die jedoch nur angedeutet blieben; am Tage nach der Injection Rückkehr zur Norm. Die Pulsfrequenz sank in 5 Stunden um 16.

Die Dosis von 2 cgr erzeugte Tetanus in durchschnittlich 10—20 Min., leichte Paresen nach 27—57 Min., vollständige Lähmung nach 47—77 Min. Rückkehr zur Norm fand nicht statt. Die Pulsfrequenz sank in 3 St. 32 Min. von 60 auf 11 in der Minute. Die Systole blieb kräftig, die Diastole und besonders die Herzpause waren sehr verlängert.

Die höchste Dosis, die angewendet wurde (3 cgr.), rief schon nach 6 Min. Tetanus hervor, nach 13—15 Min. die ersten Paresen, nach 50—85 Min. gänzliche Lähmung. Die Pulsfrequenz ging in 1 St 40 Min. von 54 auf 11 in der Minute herab; die Herzaction wurde nach 1 St. 25 Min. unregelmässig, die Herzpause sehr ausgedehnt, nach 7 St. erfolgte Stillstand in Systole.

Eine zweite Versuchsreihe zum Studium der Wirkung des Hydrohydrastinins auf Warmblüter wurde an Kaninchen angestellt.

Pro Kilo Kaninchen wurde zunächst ca. 0,1 gr. der Substanz gegeben, das Zehnfache der niedrigsten Dosis, die bei Kaltblütern zur Anwendung gekommen war.

XIII. Versuch. 8. X. 92.
Weisses Kaninchen, 1370 gr. schwer.

Uhr	Puls	Resp.	
2,35	210	97	
2,45	060	—	
2,50	—	—	Subcutane Injection von 3 cbcm. einer 5proc. Lösung (0,15 gr. H).
2,55	—	—	Das Thier wird unruhig.
3,03	180	120	Das Thier macht leicht zitternde Bewegungen.
3,03	—	—	Lebhafte klonische Krämpfe in allen Extremitäten, gefolgt von Opisthotonus. Dabei Speichelfluss.
3,05	—	128	Das Thier liegt ziemlich still; die hinteren Extremitäten ausgestreckt, leicht paretisch.
3,08	140	—	Die Extremitäten werden auf Reiz nur ganz schwach angezogen.
0,12	—	—	Die vorderen Extremitäten sind paretisch, die hinteren können wieder kräftig angezogen werden.
3,25	—	—	Das Thier liegt ganz still, der Kopf ist seitlich auf den Tisch gesunken.
3,30	180	150	
3,45	180	134	Von Zeit zu Zeit ganz schwache Bewegungsversuche.
4,00	–	—	Auf Reiz erfolgen ganz schwache Bewegungsversuche, die zu klonischen Krämpfen in den hinteren Extremitäten führen.
4,04	—	148	Respiration mühsam. Extremitäten deutlich cyanotisch. Heftige Kaubewegungen, krampfhafte Aufrichtuugsversuche: der Kopf fällt auf den Tisch zurück.
4,11	—	—	Von Zeit zu Zeit spontane leichte Zuckungen des ganzen Thieres; während derselben der Puls langsam, aussetzend.
4,13	—	—	Respiration unter schmatzender Aufsperrung des Maules. — Absolute Lähmung der Extremitäten.
4,14	—	—	Respirationsstillstand. Cornea reactionslos. Herzstillstand.

Auch beim Kaninchen also erzeugte die Substanz (0,1 pro Kilo) — 13 Min. nach der Injektion — klonische und tonische Krämpfe, welche sehr schnell von einer Parese der Muskulatur gefolgt waren. Die Pulsfrequenz war 19 Minuten nach der Injektion von 260 auf 140 Schläge in der Minute gesunken. Die Respirationsfrequenz stieg — schon vor Eintritt der Krämpfe — sehr schnell an, von 97 auf 150 in der Minute; die Athmung war sehr mühsam, besonders starke Athemnoth bestand am Ende eines Krampfanfalls. 1 Stunde 24 Minuten nach der Injektion stand die Respiration still, ausserhalb eines Krampfanfalls, gleich darauf erst die Herzthätigkeit.

In den nächsten Versuchen wird dem Tier die Substanz in kleineren Einzeldosen einer 2proc. Lösung in die Blutbahn injiciert.

XIV. Versuch. 12. X. 92.

Gelbes Kaninchen, 1740 g schwer. Einführung einer Kanüle in die linke Vena jugularis commun.

Uhr	Puls	Resp.	
12,45	210	52	Beendigung der Operation.
12,55	200	48	
1,00	—	—	Injektion von 1 cbcm einer 2procent. Lösung. Während der Injektion starke Erhöhung der Athmungsfrequenz.
1,02	180	66	Athmung sehr angestrengt.
1,14	224	63	
1,15	—	—	Injektion von $^1/_2$ cbcm.
1,17	192	60	Bei Berühren der Muskulatur krampfhafte Contraction derselben.
1,24	180	60	Athmung dauernd angestrengt.
1,30	—	—	Injektion von 1 cbcm.
1,32	176	76	
1,40	180	60	Druck auf die Muskulatur ruft leichte klonische Krämpfe hervor.
1,50	224	—	
1,55	—	—	Spontan klonische Krämpfe.
2,00	—	—	Injekqion von 1 cbcm. Sofort darnach klonische Krämpfe.
2,01	196	—	
2,03	184	62	Krämpfe. Herzaktion sehr kräftig.
2,05	165	—	Herzaktion nicht ganz regelmässig.
2,07	190	63	
2,10	—	—	Injektion von 1 cbcm.

Uhr	Puls	Resp.	
2,13	—	60	Pulsfrequenz schnell wechselnd. Fast dauerndes krampfhaftes Zittern, häufig zu Krämpfen sich steigernd.
2,19	168	—	Während eines Anfalls Steigerung der Pulsfrequenz.
2,30	—	—	Injektion von 1 cbcm.
2,33	150*	66	* in einer Krampfpause.
2,45	—	—	Injektion von 1 cbcm.
2,48	160	72	
2,54	120	—	Athmung nicht ganz regelmässig.
2,55	—	—	Injektion von 1 cbcm.
2,56	88	—	Gleich nach der Injektion steht die Athmung. Von der 6.* Injektion bis zum Athmungsstillstand fast dauernd klonische Krämpfe.
2,58	84	—	
3,01	—	—	Herzstillstand.

Das Thier hatte 9 Spritzen einer 2proc. Lösung erhalten, also 0,1 g der Substanz pro Kilo.

Nach der 3. Spritze traten klonische Krämpfe ein, die von der 6. Injektion an bis zum Tode andauerten. — Die Pulsfrequenz zeigte nach der 1. und 3. Injektion eine leichte Steigerung, von der 5. ab ging sie bis zum Tode dauernd herunter. Unmittelbar nach jeder Injektion schien eine leichte, vorübergehende Verlangsamung, während der Krämpfe eine Beschleunigung des Pulses einzutreten. Von der 4. Injektion ab war die Herzthätigkeit nicht ganz regelmässig. — Die Respiration von der Injektion ab stark beschleunigt und angestrengt, besonders am Ende eines Krampfanfalls. Athmungsstillstand unter leichten Krämpfen: erst 3 Min. darnach Herzstillstand.

In dem folgenden, XV. Versuch, der unter gleichen Bedingungen angestellt wurde, traten von der 2. Injektion ab starke klonische Krämpfe auf, welche auch durch jede neue Injektion und durch Berührung des Thieres ausgelöst wurden. Nach der 6. Injektion Tetanus. — Die Pulsfrequenz zeigt im Allgemeinen eine andauernde Zunahme, nur unmittelbar nach der Injektion zuweilen leichte und vorübergehende Herabsetzung. Die Erscheinung der andauernden Pulsbeschleunigung während des ganzen Versuches ist bemerkenswert, insofern sie niemals sonst wieder beobachtet wurde; eine Erklärung für diese Ausnahme war nicht zu finden.

Die Respiration war von der 1. Injektion ab dys-

pnoisch; Verstärkung der Dyspnoe durch jede neue Injektion und jeden Krampfanfall. Steigerung der Frequenz im Ganzen von 48 auf 112 in der Minute. — Tod durch Respirationsstillstand auf der Höhe des Tetanus. Die injicirte Dosis betrug nicht ganz 0,1 g pro Kilo.

XVI. Versuch. 14. X. 92.

Weisses Kaninchen, 1140 g schwer. Einführung einer Kanüle in die Vena jugul. comm. sin.

Uhr	Puls	Resp.	
2,20	—	—	Beendigung der Operation.
2,25	264	72	
2,30	246	63	
2,33	—	—	Injektion: 1 cbcm 2 proc. Lösung.
2,35	268	96	Athmung keuchend.
2,38	224	—	Klonische Krämpfe.
2,39	196	—	
2,40	186	—	Pulsfrequenz ungleichmässig.
2,41	248	—	Puls wieder regelmässig.
2,42	232	—	
2,43	—	—	Injektion: 1 cbcm. 2 proc. Lösung. Krämpfe, Dyspnoe.
2,44	—	—	Puls ganz langsam, wegen der Dyspnoe nicht zählbar.
2,46	188	72	
2,48	236	64	
2,49	—	—	Injektion: $^1/_2$ cbcm 2 proc. Lösung.
2,50	—	—	Herzthätigkeit langsam und leise.
2,51	184	120	
2,52	220	—	
2,53	—	—	Injektion: $^1/_2$ cbcm 2 proc. Lösung.
2,54	—	—	Herzaktion sehr langsam und leise.
2,55	—	—	
2,57	228	—	
2,58	—	—	Injektion $^1/_2$ cbcm 2 proc. Lösung. Leichte Krämpfe.
2,59	172	140	
3,00	200	—	
3,03	212	—	
3,04	—	—	Injektion $^1/_2$ cbcm 2 proc. Lösung. Leichte klonische Krämpfe. Puls sehr langsam, nicht zählbar.
3,05	168	—	
3,06	208	136	
3,07	200	—	

Uhr	Puls	Resp.	
3,08	—	—	Puls sehr langsam, nicht zählbar. Athmung steht im Krampfanfall.
3,10	92	—	
3,11	—	—	

Die Gesammtdosis, die intravenös injicirt wurde, betrug 0,09 gr, nicht ganz 0,1 gr pro Kl. —

Krämpfe stellten sich sofort nach der ersten Injektion ein, ebenso fast nach jeder folgenden. — Die Pulsfrequenz ging im Ganzen etwas herunter. Unmittelbar nach der Injection, während der Krämpfe, wurde die Herzaktion sehr leise und langsam, um nach 1—2 Minuten wieder annähernd zur alten Frequenz und Stärke zurückzukehren. Die Respirationsfrequenz steigt von 63 auf 140 in der Minute, besonders nach jeder Injektion starke Dyspnoe. Respirationsstillstand erfolgt in einem Krampfanfall. Das Herz schlägt noch 2 Minuten länger.

Nachdem so in 4 Versuchen der Tod regelmässig durch primären Respirationsstillstand herbeigeführt war, wird in den nächsten Versuchen alles zur künstlichen Respiration vorbereitet, um dieselbe im Moment der Athmungslähmung in Anwendung zu bringen.

XVII. Versuch. 25. X. 92.

Schwarzes Kaninchen, 1300 gr schwer. Einführung einer Kanüle in die Ven. jug. Tracheotomie.

Uhr	Puls. (¼')	Resp. (¼')	
1,45	—	—	Beendigung der Operation. — (Die Zahlen der Puls- und Athmungsfrequenz gelten von hier ab stets für ¼ Min.)
1,53	67	11	
2,00	67	13	
2,04	—	—	Injektion: 1 cbcm. (Die angewandte Lösung ist 2 proc.)
2,05	—	—	Starke klonische Krämpfe. Puls sehr langsam, dann wieder schneller, aber leicht unregelmässig.
2,06	28	—	
2,07	61	—	
2,08	62	25	
2,11	—	—	Injektion: 1 cbm. Krämpfe, Dyspnoe, Herzaktion langsam.
2,13	66	—	
2,14	—	—	Injektion: 1 cbcm. Krämpfe, Dyspnoe.

Uhr	Puls (¼')	Resp. (¼')	
2,15	54	—	
2,16	63	—	
2,17	50	—	
2,18	50	—	
2,20	60	30	
2,22	—	—	Injektion: 1 cbcm. Leichte Krämpfe. Dyspnoe.
2,24	55	34	
2,25	53	—	
2,28	—	—	Injektion: 1 cbcm. Krämpfe, Dyspnoe. Herz unhörbar.
2,30	59	—	
2,31	55	—	
2,32	57	—	
2,34	—	40	Injektion: 1 cbcm. Krämpfe, Dyspnoe.
2,35	—	—	Krämpfe, Athmung steht, Herz kaum hörbar.
2,37	53	—	Künstliche Respiration.
2,39	56	—	Das Thier athmet wieder.
2,40	60	—	
2,41	—	—	Injektion 1 cbcm. Krämpfe, Athmung steht, Herz sehr langsam.
2,42	—	—	Künsliche Respiration. Fast dauernde Krämpfe.
2,43	40	—	
2,44	—	—	Das Thier athmet wieder.
2,45	55	—	
2,48	50	—	
2,49	47	—	Athmung unregelmässig.
—	53	—	
2,50	—	—	Injektion: 1 cbcm. Dyspnoe, Athmungsstillstand. Künstliche Respiration.
2,52	—	—	Das Thier athmet wieder, aber langsam und schwer. Herz unregelmässig. Künstliche Respiration.
2,54	50	—	Das Thier athmet spontan.
2,57	53	—	
2,59	49	—	
3,00	50	—	
3,01	52	—	
3,02	—	—	Injektion 1 cbcm. Krämpfe, Athmungsstillstand. Künstliche Respiration.
3,05	53	—	

Uhr	Puls (¼′)	Resp. (¼′)	
3,07	—	—	Das Thier athmet spontan.
3,10	—	—	Injektion: 1 cbcm. Leichte Krämpfe, Athmungsstillstand. Kunstliche Respiration.
3,14	47	—	Das Thier athmet spontan.
3,17	—	—	Injektion: 1 cbcm. Dyspnoe, Athmungsstillstand.
—	25	—	Herz sehr leise.
3,18	—	—	Herz nicht auskultirbar.
3,19	—	—	Künstliche Respiration.
3,20	—	—	Das Herz kommt wieder in Gang. — Eröffnung des Thorax: Das Herz schlägt ziemlich kräftig.
3,24	—	—	Aufhebung der künstlichen Respiration.
3,26	—	—	Herz steht still. —

Der Versuch zeigte dieselben Erscheinungen an dem Thier, wie der vorhergehende, nur dass der Athmungsstillstand naturgemäss die Herzthätigkeit, wenn auch nur vorübergehend, noch energischer schädigte, als die Krämpfe und die Dyspnoe; durch künstliche Respiration gelang es stets, selbst als das Herz schon unhörbar geworden war, dasselbe wieder in Gang zu bringen. — Die wie im letzten Versuch dauernd dyspnoische Athmung stand nach der 6. Injection, nachdem das Thier 0,12 gr Hydrohydrastinin, also nicht ganz 0,1 gr pro Kilo, erhalten hatte. Es gelingt durch künstliche Respiration die Athmung wieder in Gang zu bringen. Dasselbe wiederholt sich nach jeder folgenden Injection. Zu bemerken ist, dass während meist die Athmung während eines Krampfanfalls stillstand, einigemal auch in einer Krampfpause Athmungsstillstand eintrat. — Der Tod erfolgte nach Aufhebung der künstlichen Respiration.

Es war nun noch die Wirkung der künstlichen Respiration nach subcutaner Einverleibung der Substanz zu untersuchen, zugleich sollte durch Durchschneidung der Vagi während des Versuches ihre event. Bedeutung für Pulsverlangsamung festgestellt werden.

XVIII. Versuch. 26. X. 92.

Graues Kaninchen, 1170 gr schwer. Freilegung der Vagi, Einführung einer Kanüle in die Trachea.

Uhr	Puls (¼′)	Resp. (¼′)	
1,00	60	16	Operation beendet.

Uhr	Puls (¼″)	Resp. (¼′)	
1,05	50	—	
1,07	59	—	
1,10	64	16	
1,13	—	—	Subcutane Injection von 2 cbcm einer 6% Lösung = 0,12 gr. H.
1,15	65	18	
1,19	70	19	
1,20	—	—	Starke Krämpfe.
1,21	60	34	
1,22	—	—	Dauernd Krampfanfälle. Herzaction verlangsamt, aber kräftig und laut.
1,25	66	—	
1,27	—	—	Krämpfe; Dyspnoe.
1,28	—	43	
1,30	—	—	Tetanus; Athmungsstillstand. Künstliche Respiration.
1,32	—	26	Das Thier athmet spontan.
1,35	57	—	
1,37	62	—	
1,40	—	30	Einzelne Zuckungen. In den Pausen Musculatur sehr schlaff.
1,42	56	—	Herz laut und klappend.
1,48	56	—	
1,57	58	—	
2,00	—	31	Auf Reiz klonische Krämpfe.
2,08	55	25	
2,20	53	22	
2,22	—	25	
2,34	60	—	Zeitweise Zuckungen.
2,50	56	20	
2,52	—	—	Subcutane Injection von 2 cbcm einer 6% Lösung (= 0,1 gr pro kg).
2,55	58	20	
2,57	60	22	
2,59	—	—	Das Thier zittert.
3,00	57	23	
3,03	—	—	Krämpfe.
3,04	55	26	
3,05	59	32	Krämpfe.
3,10	57	26	
3,11	—	—	Leichte Krämpfe.
3,16	50	23	
3,17	—	—	Krämpfe.

Uhr	Puls (¼)	Resp. (¼)	
3,18	50	30	
3,19	—	—	Starke Krämpfe.
3,20	49	35	
3,22	—	32	
3,23	—	—	Starke Krämpfe.
3,24	48	39	
3,25	—	—	Wiederholte Krampfanfälle.
3,27	46	—	
3,30	45	31	Krämpfe. Herzaction leicht unregelmässig.
3,34	45	—	
3,35	44	—	
3,36	40	—	
3,37	40	29	
3,39	44	31	
3,42	44	35	Krämpfe.
3,43	42	—	
3,44	40	—	
3,47	39	—	
3,50	40	30	
3,53	—	—	Wiederholt leichte Krampfanfälle.
3,58	40	33	
4,00	39	—	
4,05	38	36	
4,07	38	34	
4,08	—	37	Krämpfe; starke Dyspnoe.
4,15	—	38	Wiederholt Zuckungen.
4,17	36	35	
4,25	38	—	Inzwischen wiederholt Krämpfe.
4,43	35	30	
4,44	—	—	Subcutane Injection von 2 cbcm einer 6% Lösung.
4,50	35	36	
2,55	—	34	Krämpfe.
4,59	35	—	Krämpfe. Dyspnoe.
5,04	34	36	
5,09	30	—	
4,13	30	39	Wiederholt Krämpfe.
5,17	29	—	
5,21	39	34	
5,23	25	—	Herz leicht unregelmässig.
5,25	—	—	Heftige Krämpfe. Dyspnoe.
5,29	21	—	Herz sehr leise.
5,30	24	22	Herz etwas lauter. Musculatur sehr schlaff.

Uhr	Puls ($\frac{1}{2}$″)	Resp. ($\frac{1}{4}$′)	
5,38	24	30	
5,41	23	—	Herztöne wieder leiser.
5,44	21	—	
5,45	—	—	Durchschneidung der Vagi.
5,46	30	—	Herztöne lauter.
5,48	30	—	Krämpfe.
5,52	30	—	Starke Krämpfe.
5,55	28	—	
5,59	26	—	
6,25	27	—	Vereinzelte Zuckungen. — Athmungsstillstand. Künstliche Respiration vergeblich. Eröffnung des Thorax: Das Herz schlägt noch kurze Zeit.

Das Thier erhielt in subcutaner Injection 3 mal je 0,12 g der Substanz (je 0,1 g pro Kilo). Schon 7 Minuten nach der ersten Injection traten klonische Krämpfe auf, welche sich nach weiteren 10 Minuten zum Tetanus steigerten. Weiterhin bestanden fast während des ganzen Versuches, nur von kurzen Pausen unterbrochen, klonische Krämpfe, deren Intensität durch jede neue Injection gesteigert wurde.

Die Pulsfrequenz stieg einige Minuten nach der ersten Injection vor Eintritt der Krämpfe ein wenig, um von da ab langsam aber dauernd zu sinken, von 280 auf 84 in 1 Minute. Die Durchschneidung der Vagi erhöhte die Frequenz sofort wieder von 84 auf 120 in 1 Minute. Es folgte ein acutes Absinken der Frequenz bis zum Tode. — Die Beschleunigung der Respiration trat wie in allen Versuchen bisher sehr prompt ein, bereits 2 Minuten nach der ersten Injection, schon 5 Minuten vor Eintritt der Krämpfe, also unbeeinflusst durch diese. Die Frequenz stieg sehr schnell von 64 auf 152 in 1 Minute, bis auf der Höhe des Tetanus Athmungsstillstand eintrat; es gelang durch künstliche Respiration das Thier wieder zum Athmen zu bringen. Die Athmung blieb weiterhin dauernd beschleunigt, meist dyspnoisch, bis sie 1 Stunde 36 Minuten nach der 3. Injection, diesmal ohne gleichzeitige Krämpfe, wieder zum Stillstand kam; künstliche Respiration war vergeblich. Erst einige Minuten später stand das Herz.

In dem nächsten Versuch, bei welchem dem Kaninchen pro Kilo 0,2 g Hydrohydrastininum subcutan injicirt worden, zeigen sich ganz analoge Erscheinungen: Krämpfe

8 Minuten nach der Injection, mit kurzen Unterbrechungen andauernd; anfängliche Steigerung der Pulsfrequenz vor Eintritt der Krämpfe von 232 auf 280 in 1 Minute, mit nachfolgendem Sinken wie im letzten Versuch, stark beschleunigte und dyspnoische Athmung; Athmungsstillstand in einem Krampfanfall 13 Minuten nach der Injection, die sich noch 6 mal, zum Theil in Krampfpausen, wiederholte, aber jedesmal durch künstliche Respiration beseitigt wurde. Das Thier starb, freigelassen, ca. $4^1/_2$ Stunden nach der Injection.

Inbetreff der Krämpfe und der Respirationsstörungen hatten die bisherigen Versuche ganz eindeutige Resultate ergeben, dagegen war es nun wünschenswerth, die Einwirkung der Substanz auf die Pulsfrequenz unbeeinflusst durch Krämpfe und Dyspnoe zu beobachten. Zu dem Zwecke werden durch Curare und dauernde Anwendung der künstlichen Respiration jene beiden störenden Momente ausgeschaltet.

XX. Versuch. 28. X. 92.

Schwarzes Kaninchen, 1100 g schwer. Einführung einer Canüle in die Vena jugul. comm. sin., Einführung einer Trachealcanüle, Freilegung beider Vagi.

Uhr	Puls ($^1/_4'$)	
2,5	—	Beendigung der Operation. Intravenöse Injection von 1 ccm. 1 pCt. Curarelösung. Künstliche Respiration.
2,15	59	
2,24	65	
2,25	66	
2,26	—	Subcutane Injection von $3^1/_2$ ccm. einer 7proc. Lösung (= 0,2 g pro Kilo).
2,30	50	Puls leicht unregelmässig.
2,35	47	
2,38	30	
2,39	30	Puls unregelmässig.
2,41	—	Durchschneidung beider Vagi.
2,41	47	Puls regelmässig.
2,42	48	
2,43	49	
2,44	47	
2,48	44	
3,00	40	Puls schwach.
3,02	45	

Uhr	Puls	
3,07	42	
3,12	43	Puls kräftiger.
3,14	42	
3,18	44	Puls ziemlich schwach und leise.
3,25	43	
3,40	42	Puls sehr leise.
3,50	40	
3,55	40	
4,4	41	
4,5	—	Schluss des Versuches durch Unterbrechung der künstlichen Respiration.

Es zeigte sich also bei dem Versnch nach der Injection innerhalb 13 Minuten ein Sinken der Pulsfrequenz von 264 auf 120 in 1 Minute. Die Durchschneidung der Vagi erhöhte die Frequenz sofort von 120 auf 168 in 1 Minute, 2 Minuten später auf 176; gleichzeitig wurde der vorher irreguläre Puls wieder regelmässig, um in weiteren $1^1/_4$ Stunden allmälig schwächer und leiser und wieder langsamer zu werden: 160 in 1 Minute.

Nachdem so die Beeinflussung der Pulsfrequenz ziemlich klar gestellt war, wird nunmehr in einer Reihe weiterer Versuche die Einwirkung der Substanz auf den Blutdruck einer besonderen Untersuchung unterworfen.

XXI. Versuch. 29. X. 92.

Gelbes Kaninchen, 1700 gr schwer. Einführung einer Kanüle in die Trachea, Verbindung der Carotis dextra mit dem Huertle'schen Gummimanometer.

Uhr	Pul-frequ.* (in 5")	Blutdruck. syst.-diast.	
2,40	—	—	Operation beendet.
2,43	25	130—110	
2,46	—	—	Subkutane Injektion von 3 cbcm einer Lösung (= 0,1 gr pro Kilo).
2,50	25	150—122	
2,53	30	210—170	Krämpfe.
—	22	178—172	
—	27	155—122	nach dem Anfall.
2,54	27	205—160	Krämpfe.
—	28	160—130	nach dem Anfall.
2,55	28	215—160	Krämpfe.
—	29	160—130	

*) Die Pulszahlen geben von hier ab die Frequenz in 5" an.

Uhr	Puls-frequ. (in 5″)	Brutdruck. syst.-diast.	
2,56	26	170—130	Krämpfe.
—	24	160—133	Starke Dyspnoe.
2,57	24	190—140	Krämpfe.
—	25	155—125	
2,58	24	140—120	
2,59	23	132—110	
—	25	175—140	Krämpfe.
—	20	139—135	
3,00	23	130—110	
3,01	23	122—102	
3,02	24	140—120	Krämpfe.
—	24	120—100	
3,06	24	119— 90	
3,07	26	136—110	Leichte Krämpfe.
—	25	110— 92	
3,08	25	102— 80	
3,12	25	130—108	Leichte Krämpfe.
—	26	102— 80	
3,15	26	145—115	Krämpfe.
3,16	25	92— 70	
3,17	26	138—105	Krämpfe.
—	26	102— 82	
3,25	25	125—108	
3,27	—	—	Subkutane Injektion von 0,17 gr H. (= 0,1 pro Kl.)
3,27	25	83— 60	während der Injektion.
3,30	25	110— 90	
3,35	25	95— 85	Krämpfe.
—	24	80— 60	
3,36	23	76— 60	
3,38	23	70— 45	
3,42	25	82— 58	Krämpfe.
—3	20	68— 64	Nach dem Anfall.
—	21	65— 40	
3,43	22	67— 45	Respirationsstillstand. Künstliche Respiration. Das Thier athmet wieder spontan. — Bald wieder Respirationsstillstand.

Die Aenderungen von Blutdruck (es werden immer nur die Zahlen für den systolischen Druck angegeben, da dieser und der diastolische im Allgemeinen sich parallel veränderten) und Pulsfrequenz gestalteten sich im Allge-

meinen, abgesehen von dem speciellen Einfluss der Krampfanfälle folgendermaassen: während der 10 Min. nach der Injektion stieg der Druck um 30 mm Quecksilber über die Norm, die Frequenz um 48 Schläge in 1 Min.; in den folgenden 20 Min. fiel der Druck um 68 mm, d. i. 38 unter die Norm, die Frequenz sank schneller als der Druck und primär, schon in den ersten 5 Min., um 72 in der Min., also 24 unter die Anfangsziffer. Wiederum erfolgte dann in weiteren 9 Min. ein Ansteigen des Druckes um 32 mm, so dass er noch 5 mm unter der Norm blieb, nachdem schon 15 Min. früher die Frequenz um 36 in 1 Min., also um 12 über die Anfangsziffer gestiegen war. Von der Einwirkung der 2. Injektion, welche ja das Thier nicht mehr intakt fand, kann wohl abgesehen werden Der Einfluss der Krämpfe nun auf die Curve zeigte sich in einer regelmässigen Blutdrucksteigerung, in geringer Erhöhung der Pulsfrequenz, Erhöhung der Pulswelle und in starken Schwankungen dieser Grössen; nach dem Krampfanfall trat gewöhnlich eine allmähliche Rückkehr zur Norm ein, 3 mal wurde ein sehr starkes Sinken des Druckes und der Pulsfrequens bei grosser Kleinheit der Pulswelle beobachtet.

In dem folgenden Versuch erhält das Thier sofort auf einmal 0,2 g Hydrohydrastinin in subcutaner Injection

XXII. Versuch. 31. X. 92.

Schwarzes Kaninchen, 1400 g schwer. Einführung einer Canüle in die Trachea, Verbindung der Carotis dextr. mit dem Manometer.

Uhr	Puls (5″)	Blutdr.	
2,20			Beendigung der Operation.
2,34	23	105—80	
2,35—37			Subcutane Injection von 0,28 g H. (= 0,2 pro Kl.)
2,38	26	112—92	Puls leicht unregelmässig.
2,39	27	118—95	
2,41	26	120—100	
2,42		150—120	Krämpfe.
	25	125—105	
2,44		165—125	Krämpfe.
	8	95— 70	Sehr starke Dyspnoe.
2,45	25	110— 90	
2,46	25	127—110	Einzelne Zuckungen.
	25	140—120	
2,47	25	135—118	

Uhr	Puls (5″)	Blutdr.	
2,48	20	124—105	
2,49	17	122—100	
2,52	16	110— 92	
2,53	16	100— 87	
2,57	15	90— 78	Fast dauernde Zuckungen.
3,00	17	80— 60	Respiration sehr verlangsamt.
3,10	16	80— 50	
3,12	14	65— 30	
3,16			Respirationsstillstand, künstliche Respiration.
3,18	17	70— 45	Selbstständige Athmung.
3,19	—	—	Athmungsstillstand.
3,20	17	118— 98	Künstliche Respiration.
3,34	—	—	Respirationsstillstand, künstliche Athmung.
3,27	16	105— 88	Während der künstlichen Respiration.
3,28	14	90— 78	Selbstständige Athmung.
3,29	12	45— 25	
3,30	—	—	Athmungsstillstand. Künstliche Respiration.
3,40	13	90— 75	Druck steigt wieder. Selbstständige Respiration.
3,42	11	65— 50	
3,44	10	50— 30	
3,45	10	40— 20	
3,46	8	35— 15	
3,47	13	48 — 20	
3,49	10	38 — 20	
3,50	—	—	Respirationsstillstand.

Wiederum abgesehen von der Einwirkung der Krampfanfälle steigt diesmal der Blutdruck in den ersten 11 Minuten nach der Injection um 35 mm, die Pulsfrequenz innerhalb 5 Minuten um 48 in 1 Minute, um sich in den folgenden 7 Minuten ziemlich constant um 24 Schläge in 1 Minute über der Anfangsziffer zu halten. Von dem erreichten Maximum fällt der Druck in 25 Minuten um 75 mm, d. i. 40 mm unter die Norm, die Frequenz in derselben Zeit um 132, d. i. um 108 Schläge unter die Anfangszahl. — Durch 2 sehr starke Krampfanfälle wurde der Druck wesentlich gesteigert und sehr schwankend; die nach dem 2. Anfall eintretende heftige Dyspnoe erniedrigte Druck und Pulsfrequenz sehr stark. — Der mehrere Mal

beobachtete Respirationsstillstand trat im Gegensatz zum vorigen Versuch nach vorhergegangenem deutlichem Abfall von Blutdruck und Pulsfrequenz ein, welche wiederum selbst durch den Athmungsstillstand weiter erniedrigt wurden. Durch die künstliche Respiration gelang es, während die Pulsfrequenz nur unwesentlich gesteigert wurde, den Blutdruck einmal bis dicht unter die Norm, einmal bis ganz zur Norm, und einmal sogar noch darüber zu erhöhen; es folgte immer wieder schnelles Absinken des Druckes nach Aussetzen der künstlichen Respiration. Nachdem dreimal durch diese das Thier dem Tode entrissen war, erfolgte zum Schluss im Laufe von 9 Min. schnelles Absinken des Druckes von 90 auf 38 mm, der Pulsfrequenz von 156 auf 120 in 1 Min.: ein neuer Athmungsstillstand beendete Versuch und Leben.

Der die Erkennung einer gesetzmässigen Blutdruckveränderung störende Einfluss der Krämpfe und der Dyspnoe wird in dem nächsten Versuch durch Curara ausgeschaltet.

XXIII. Versuch. 3. XI. 92.

Graues Kaninchen, 930 g schwer. Einführung einer Trachealkanüle, einer Kanüle in die Jugul. comm. sin., Freilegung der Vagi, Verbindung der Carotis dextr. mit dem Manometer.

Uhr	Puls (5″)	Blutdruck	
2,15	—	—	Operation beendet.
2,25	19	105— 80	
2,27	—	—	Intravenöse Injectionen von 0,005 g Curare. Künstliche Respiration.
2,30	18	110— 85	
2,31—2,33	—	—	Subcutane Injection von 0,19 g H. (= 0,2 pr. Kl.)
2,36	20	153—115	Puls leicht, unregelmässig.
2,37	17	130—112	
2,38	14	120—108	
2,39	13	110— 90	
	12	100— 85	
2,40	10	85— 70	
2,41	10	80— 65	
2,42	10	77— 60	
2,45	11	75— 52	
2,46	10	70— 46	
2,49	10	65— 40	
2,52	10	60— 35	

Uhr	Puls (5″)	Blutdruck	
2,53	10	62— 35	
2,54	10	60— 32	
2,59	12	62— 40	
3,00	12	70— 50	
3,02	12	68— 50	
3,04	14	70— 52	
3,13	13	75— 55	
3,24	14	80— 65	
3,30	13	77— 60	
3,40	13	75— 60	
3,50	13	75— 60	
4,00	13	71— 56	
4,04	13	67— 50	
4,09	—	—	Vagusdurchschneidung.
4,09	13	72— 59	
4,11	11	68— 50	
4,12	12	70— 52	
4,14	—	—	Unterbrechung der künstl. Respiration.

Es war ein zweimaliges Ansteigen und Abfallen von Blutdruck und Pulsfrequenz zu beobachten. Es stieg innerhalb 3—4 Min. nach der Injektion der Druck um 23 mm., die Pulszahl um 24 in 1 Min. 3 Min. darnach war der Druck wieder zur Norm abgefallen, die Pulszahl aber sehr schnell um 60 in 1 Min. unter die Anfangsziffer; beide sanken weiter im Laufe von 15 Min. auf ein Minimum, der Druck um 50 mm unter die Norm, die Frequenz um 96 Schläge in der Min. unter die Anfangsgeschwindigkeit; zugleich zeigte die Pulswelle hier die grösste Höhe. Die Pulsverlangsamung war also der Drucksenkung vorangegangen. — Nach erneutem langsamen Ansteigen befanden sich 30 Min später der Druck noch 30 mm., die Pulsfrequenz um 48 Schläge in 1 Min. unter der Norm; darauf wieder innerhalb 40 Min. langlames Fallen des Druckes um 13 mm., der Pulszahl um 12 in 1 Min. — Die sehr spät, 1 Std. 36 Min. nach der Injektion, vorgenommene Vagusdurchschneidung zeigte keinen eklatanten Effekt.

Es wird daher im nächsten Versuch die Durchschneidung der Vagi unter sonst gleichen Bedingungen zeitiger vorgenommen.

XXIV. Versuch. 4. XI. 92.

Schwarzes Kaninchen, 1200 g schwer. Einlegung einer Trachealkanüle, Einführung einer Kanüle in die V. jugul.

cõmm. sin., Freilegung der Vagi, Verbindung der Carotis dextra mit dem Manometer.

Uhr	Puls (5″)	Blutdruck	
1,45	—	—	Operation beendet.
2,03	21	118—100	
2,10	—	—	Intravenöse Injection von 0,01 g Curare. Künstl. Respiration. Blutdruck schwankend.
2,35	—	—	Intraven. Injection von 0,005 g Curare.
2,50	21	105— 96	
2,56	—	—	Subcutane Injection von 0,24 g H. (= 0,2 pr. kl.)
3,00	20	110—102	
3,02	19	112—102	
3,05	16	125—116	
3,06	15	115—107	
3,07	12	106— 95	
3,08	7	77— 66	
3,10	—	—	Durchschneidung der Vagi.
3,10	15	110—102	
3,14	14	105— 96	
3,16	13	100— 90	
3,25	13	90— 80	
3,32	14	84— 75.	

Diesmal hielt sich die Frequenz die ersten 5 Minuten nach der Injection constant, während der Druck, wie bisher, stieg, in 9 Min. um 20 mm. In den folgenden 3 Min. sank der Druck durch die Normale um 28 mm. unter dieselbe, die Pulszahl, deren Erniedrigung schon 4 Min. vorher, also primär, begonnen hatte, sehr schnell um 156 in 1 Minute unter die anfangs beobachtete. Sofort nun aber mit der Durchschneidung der Vagi geht die Pulsfrequenz um 96 Schläge in der Minute in die Höhe und parallel damit der Druck: um 33 mm., sogar 5 mm. über die Norm; allerdings fällt der Druck wieder nach 4 Min. um 5 mm., nach 22 Min. um weitere 21 mm., während die in derselben Zeit wieder eintretende Pulsverlangsamung in keinem Verhältniss dazu steht: sie beträgt nur 12 Schläge in 1 Minute.

Es scheint also nach dem Mitgetheilten die bald nach der Injection eintretende Pulsverlangsamung die Folge einer Vagusreizung zu sein und zugleich die Ursache der Blutdruckerniedrigung, welcher sie zeitlich vorangeht, und welche

mit der Vagusdurchschneidung, d. i. mit Erhöhung der Pulsfrequenz einer Blutdrucksteigerung wieder Platz macht. Welcher Art nun die Vagusreizung ist, ob peripherischer und centraler zugleich, oder rein centraler Natur, sollte im folgenden Versuch durch gleichzeitige Atropininjection festgestellt werden.

XXV. Versuch. 5. XI. 92.

Grau-weisses Kaninchen, 1750 gr. schwer. Einführung einer Trachealcanüle, Freilegung der Vagi, Einbinden einer Canüle in die V. jug. comm. sin. und einer Glascanüle in die Carotis, welche letztere mit Huertle's Gummimanometer in Verbindung gebracht wird.

Uhr	Puls (5″)	Blutdruck	
1,45	—	—	Operation beendet.
1,55	19	115—93	
2,00	—	—	Intravenöse Inject. von 0,075 gr. Curare. Künstl. Respiration.
2,30	18	100—88	
2,33 - 34	—	—	Subcutane Inject. von 0,19 gr. H. (= 0,2 pr. Kilo).
2,36	19	105—90	
2,38	17	120—102	
2,39	16	122—105	
2,40	16	125—105	
2,41	13	112—100	
2,42	17	100—90	
2,43	7	75—65	
2,45	—	—	Durchschneidung der Vagi.
2,45	15	88—80	
2,46	14	95—85	
2,47	14	96—88	
2,48	13	96—86	
2,49	13	94—85	
2,53	14	90—80	
2,54	13	86—77	
3,00	13	86—77	
3,02	13	85—77	
3,12	13	89—71	
3,18	13	78—68	
3,22	12	77—69	
3,24	—	—	Intravenöse Injection von 0,01 gr. Atropin. sulf.
3,26	12	70—60	
3,28	13	70—60	

Uhr	Puls (5″)	Blutdruck
3,32	12	70—62
3,35	12	72—64
3,38	12	73—65
3,39	12	75—68
3,40	12	76—68
3,41	12	76—68

Die Versuchsergebnisse sind analog denen der letzten Versuche. Innerhalb 7 Minuten nach der Injection stieg der Druck um 23 mm, während nach derselben Zeit die nach den ersten 3 Min. beobachtete Pulsbeschleunigung um 12 in 1 Min. bereits einer Verlangsamung um 24 Platz gemacht hatte. In weiteren 3 Min. sanken Druck und Pulsfrequenz gemeinsam sehr schnell, der erstere um 25 mm unter die Norm, die letztere um 121 Schläge in 1 Min. unter die Anfangszahl. Die Pulsverlangsamung war also der Blutdrucksenkung wieder deutlich vorangegangen. Die Vagusdurchschneidung erhöhte sofort wieder die Pulsfrequenz um 96 Schläge in 1 Min. und parallel damit den Druck um 13 mm, nach 3 Min. um 21 mm. Aber schon 3 Min. nach der Durchschneidung fingen Druck und Frequenz an herabzugehen, in 34 Min. um 19 mm, resp. 36 Schläge in 1 Min. Die Atropininjection lässt die Pulsfrequenz ungeändert, während der Druck um 7 mm sinkt, aber nach 15 Min. seine alte Höhe erreicht; jedenfalls lag also keine Reizung der Vagusendigungen vor, die durch eine Atropininjection hätte beseitigt werden können.

Zu erklären blieb nunmehr noch die Pulsfrequenz- und Blutdrucksteigerung — beide veränderten sich ziemlich parallel —, welche einmal ganz zu Anfang des Versuches gleich nach der Injection eintrat und diejenige, welche später, direct nachdem die Vagusreizung Pulsfrequenz und Blutdruck auf ein Minimum herabgedrückt hatte, beobachtet wurde, und zwar auch ohne vorangegangene Vagusdurchschneidung, wenngleich ohne diese das Wiederansteigen nur langsam erfolgte.

Unter den Factoren, die hierfür ferner in Frage kommen können, ist vor allem die Aenderung der Gefässspannung zu nennen, welche entweder durch Einwirkung auf das vacomotorische Centrum oder auf die peripherischen Enden des Gefässapparates oder auf die Gefässmuskulatur selbst zu Stande kommt. Um dies zu entscheiden, wurde zunächst im folgenden Versuch das vasomotorische Centrum durch Lähmung mittelst Chloralhydrats ausgeschaltet.

XXVI. Versuch. 7. XI. 92.

Grau-gelbes Kaninchen, 970 g schwer. Einführung einer Trachealkanüle, Freilegung der Vagi, Verbndung der Carotis dextr. mit dem Manometer.

Uhr	Puls (5″)	Blutdruck	
1,15	—	—	Operation beendet.
1,30	20	112—95	
1,36	—	—	Subcut. Injection von 0,5 g Chloral.
2,03	18	60—61	
2,05	—	—	Subcut. Injection von 0,25 g Chloral.
2,24	16	63—47	Frequenz und Blutdruck sind durch Lähmung des vasomotorischen Centrums stark gesunken.
2,28	—	—	
2,21	—	—	Subcutane Injection ven 0,2 gr. H. (= 0,2 pr. kg. ca.)
2,29	18	65—53	
2,31	20	70—58	
2,33	20	70—60	
2,35	21	72—62	
2,39	20	72—62	
2,42	19	70—61	
2,45	18	70—60	
2,53	17	65—55	
2,65	17	63—52	
3,00	17	62—50	
3,05	16	60—48	
3,17	15	56—45	
3,26	14	55—42	
3,31	14	53—42	
4,01	12	50—40	
4,07	11	46—36	
4,13	12	46—38	
4,14	—	—	Vagusdurchschneidung.
4,14	12	46—38	
4,16	13	46—36	
4,21	12	45—35	
4,25	12	45—36	

Die gleich nach der Injection beobachtete Steigerung von Blutdruck und Pulsfrequenz wurde auch diesmal trotz Chloral beobachtet; sie stiegen in 11 Min. um 9 mm resp. 60 Schläge in 1 Min. Der Abfall darnach erfolgte auffallend langsam: innerhalb 1 St. 43 Min. sank der Druck um 27 mm, die Pulsfrequenz wieder primär um 96 Schläge

in 1 Min. — Die sehr spät vorgenommene Vagusdurchschneidung war ohne Effect. Das oben im Anschluss an den vorigen Versuch besprochene nochmalige Ansteigen und Abfallen der Curve des Druckes und der Pulsfrequenz wurde diesmal nicht gesehen, die Curve verlief vielmehr nach dem durch die Vagusreizung bedingten Abfall längere Zeit der Abscissenaxe ziemlich parallel, so dass also jene Erscheinungen in der That auf eine Reizung und nachfolgende Lähmung des vasomotorischen Centrums zu beziehen sein dürften.

Einer Erklärung harrte nunmehr noch die sehr regelmässig bald nach der Injection beobachtete Steigerung von Pulsfrequenz und Blutdruck. In 2 folgenden Versuchen wurden daher Herz und Gefässe allen centralen Einflüssen entzogen: das vasomotorische Centrum wurde wieder durch Chloral gelähmt, beide Vagi und der Halsgrenzstrang des Sympathicus wurden vor der Injection der Substanz durchschnitten. In beiden Versuchen nun blieb der Blutdruck ganz constant während der ganzen Dauer auf der anfänglichen Höhe — auch die bisher stets gesehene Pulsbeschleunigung zu Anfang des Versuches fehlte — im Gegensatz zu dem Resultat des letzterwähnten Versuches, bei welchem das vasomotorische Centrum durch Chloral ausgeschaltet war. Es war zu erwarten gewesen, dass nach Durchschneidung des Vagus nicht die durch centrale Vagusreizung bedingte Blutdruckerniedrigung auftreten würde, das Fehlen aber der sonst vorhergehenden Blutdrucksteigerung und Pulsbeschleunigung ist offenbar auf Rechnung der Durchschneidung des Sympathicus zu setzen, so dass also eine schnell nach der Injection eintretende Sympathionsreizung als Ursache dieser Erscheinungen anzusehen ist, womit das mehreremal beobachtete primäre Eintreten der Pulsbeschleunigung im Einklang steht.

Hinsichtlich der letzten Versuche, in denen eine Lähmung des vasomotorischen Centrums durch Chloral erstrebt wurde, ist nun allerdings zu bemerken, dass zuweilen während der Versuche ein Nachlass der Chloralwirkung wahrscheinlich wurde, und nachträglich Chloral von neuem gegeben werden musste. Darunter leidet zwar die Eindeutigkeit der Versuchsresultate, um aber weitere Experimente mit Ausschaltung des vasomotorischen Centrums durch die sicherer wirkende Durchschneidung des Halsmarkes anzustellen, dazu mangelte nicht sowohl die Einsicht der Notwendigkeit davon, als vielmehr das schwer beschaffbare Material. Es kann also nicht ausgeschlossen

werden, dass bei weiteren, ausgedehnteren Versuchen sich noch eine direkte Einwirkung der Substanz auf das Herz selbst herausstellte.

Es folgen zum Schluss noch 3 Versuche (XXIX—XXXI), in welchen Pulsfrequenz- und Blutdruckänderungen bei intravenöser Injektion aufgezeichnet wurden. Eine Pravazspritze enthält 0,02 g der Substanz. In dem ersten der 3 Versuche ist die Uebersichtlichkeit der Curve durch das Auftreten von Krämpfen und starker Dyspnoe beeinträchtigt, doch zeigt er, abgesehen hiervon, im Allgemeinen dasselbe Ergebniss, wie der folgende Versuch, in welchem diese störenden Momente durch Curare ausgeschaltet sind.

XXX. Versuch. 16. XI. 92.

Schwarzes Kaninchen, 1700 g schwer. Einbindung einer Kanüle in die Vena jugul. sin. und in die Trachea. Freilegung der Vagi; Einbindung einer Glaskanüle in die Carotis dextra und Verbindung mit dem Huertle'schen Gummimanometer.

Uhr	Resp.	Blutdr.	
1,55	(5″)	—	Operation fertig.
2,05	21	140—110	
2,10	—	—	Intravenöse Injektion von 0,5 cbcm 1 proc. Curarelösung. Künstliche Respiration.
2,16	18	132—110	
2,20	—	—	Injektion von 1 cbcm = 0,02 g der Substanz (jede folgende Injektion ist ebenso stark).
2,20	10	125—90	
—	15	180—145	
2,21	20	185—168	
2,30	19	155—135	
2,32	—	—	Injektion.
2,32	15	95—85	
2,33	16	112—102	
2,34	16	135—120	
2,35	17	140—125	
2,41	18	135—120	
2,42	—	—	Injektion.
2,42	13	115—95	
—	16	80—70	
2,44	18	105—95	
2,50	20	120—105	
2,53	—	—	Injection.

Uhr	Puls (5″)	Blutdr.	
2,53	14	75—165	
2,55	17	100— 90	
3,00	17	112—100	
3,03	—	—	Injection.
3,03	12	92— 80	
—	14	70— 60	
3,05	17	85— 75	
3,05	—	—	Injection.
3,05	13	62— 52	
3,06	14	70— 60	Durchschneidung der Vagi.
3,12	16	80— 70	
3,21	—	—	Injection.
3,21	14	62— 50	
3,22	—	—	Injection.
3,22	13	55— 45	
3,23	—	—	Injection.
3,23	13	50— 41	
3,26	13	65— 65	
3,32	15	70— 58	
3,40	15	72 60	
3,44	14	72— 60	
3,45	—	—	Aufhebung der künstlichen Respiration.

Als Resultat aus dem Versuch ergiebt sich, dass durch jede Injection eine sofortige, sehr erhebliche — nur nach der 1. Injection geringfügige — Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung hervorgerufen wird, welche beide, nur kurze Zeit anhaltend, offenbar als eine Contactwirkung der fast direct in das Herz eingebrachten Substanz auf dessen Musculatur aufzufassen sind: sie machen alsbald einer Steigerung von Pulsfrequenz und Blutdruck Platz, welche jedoch nach jeder neuen Injection geringer wird, so dass es zu einem staffelförmigen allmäligen Abfall von Druck und Pulsfrequenz kommt. Nur nach den beiden ersten Injectionen überschreitet der Druck bei seinem Ansteigen die Norm, was nach Analogie der bei subcutaner Injection beobachteten Erscheinung auf Rechnung einer Sympathicusreizung zu setzen wäre, ebenso wie auch hier das allmählige, definitive Absinken von Pulsfrequenz und Blutdruck zum Theil einer Vagusreizung zuzuschreiben sein dürfte.

Unter sonst gleichen Versuchsbedingungen, wie im letzten Experiment, wird im XXXI. Versuch auch noch

das vasomstorische Centrum durch Chloral auszuschalten gesucht, jedoch lässt die Chloralwirkung zu früh nach, so dass auch für diesen Versuch, dessen Ergebnisse sonst in keinem Widerspruche mit denen des vorigen stehen, dasselbe gilt, was oben über die Experimente mit Chloraldarreichung gesagt worden ist.

Endlich sei noch eines letzten Versuches Erwähnung gethan, in welchem nach subcutaner Injektion der Substanz unter der Pulscurve auch eine Athmungscurve durch Verbindung der Trachealcanüle mit der Marey'schen Kapsel an der Trommel aufgezeichnet wurde. Der Verlauf der Curve ist sehr instruktiv; man sieht schon vor Beginn der Krämpfe eine Beschleunigung der Respiration, die Ausschläge werden immer grösser, die Athmung also immer intensiver; während der Krämpfe ist sie sehr unregelmässig, oft einige Sekunden ganz aussetzend; allmählig im weiteren Laufe des Versuches werden die Ausschläge niedriger, die Frequenz nimmt auch zuletzt ab, es kommt zum Athmungstillstand, diesmal ohne Krämpfe. Sehr deutlich war der Einfluss der Krämpfe und der Dyspnoe auf den Blutdruck, er ging durch beide Momente vorübergehend in die Höhe, um schliesslich, mit Eintritt der Respirationslähmung wieder abzufallen. Durch künstliche Respiration gelang es mehrere Mal, die Athmung wieder in Gang zu bringen und zu gleicher Zeit den Blutdruck bis zur Norm, bei energischer Anwendung des Blasebalges sogar darüber zu erhöhen. Fast 1 Minute cr. nach dem definitiven Athmungsstillstand sank der Blutdruck auf 0.

Bevor ich nun das Resultat aus der bis hierher geführten Versuchsreihe über die physiologische Wirkung des Hydrohydrastinius zusammenfasse, mögen demselben die Versuchsergebnisse von Falk über das Hydrastinin zum Vergleich vornangestellt werden. Falk kommt zu folgenden Schlüssen:

1. Bei Warm- und Kaltblütlern erzeugt das Hydrastinin Lähmung durch Einwirkung auf die motorische Sphäre des Rückenmarkes.

2. Es ist kein Herzgift.

3. Es bewirkt Gefässcontraction, zum Theil wahrscheinlich durch Erregung des vasomotorischen Centrums, vor allem aber durch Einwirkung auf die Gefässe selbst, infolge davon Blutdrucksteigerung. Dieselbe tritt anfangs periodisch ein, ist sehr bedeutend, andauernd nnd durch keine Erschlaffungszustände unterbrochen.

4. Mit der Blutdrucksteigerung geht eine durch centrale Vagusreizung bedingte Pulsverlangsamung einher.

5. Die bei dem Exitus entstehende Blutdrucksenkung ist eine secundäre, von der Hydrastininwirkung unabhängig und durch künstliche Respiration zu heben.

6. Der Exitus letalis erfolgt durch Lähmung des Athmungscentrums.

Dem gegenüber lassen sich die durch die angeführten Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse über die physiologische Wirkung des Hydrohydrastinins auf Warmblüter (die auf Kaltblüter sind bereits oben zusammengestellt) folgendermassen formuliren:

1. Das Hydrohydrastinin erzeugt klonische, zuweilen zum Tetanus sich steigernde Reflexkrämpfe; in den Krampfpausen ist die Muskulatur schlaff und paretisch.

2. Es ist kein Herzgift.

3. Es bewirkt eine anfängliche, schnell vorübergehende Pulsbeschleunigung und wahrscheinlich dadurch bedingte Blutdrucksteigerung.

4. Es folgt auf dies Stadium eine durch centrale Vagusreizung bedingte Pulsverlangsamung und Blutdruckerniedrigung bis weit unter die Norm. Daran schliesst sich erneutes vorübergehendes Steigen des Blutdrucks, nicht wieder bis zur Norm, wahrscheinlich durch eine transitorische Erregung des vasomotorischen Centrums hervorgerufen.

5. Die bei dem Exitus entstehende Blutdrucksenkung ist eine secundäre, nur mittelbar auf dem Wege einer Respirationsstörung durch das Hydrohydrastinin erzeugte und durch künstliche Respiration zu heben.

6. Die Respiration wird durch die Substanz — schon vor Eintritt von Krämpfen — beschleunigt, intensiver, dyspnoisch.

7. Der Exitus letalis erfolgt durch Krampf der Athmungsmuskulatur auf der Höhe eines Krampfanfalles oder zuweilen ausserhalb eines solchen durch Lähmung des Athmungscentrums. (Es gelingt in beiden Fällen durch künstliche Respiration die Athmung wieder in Gang zu bringen.)

Zum Schluss spreche ich Herrn Dr. Langgaard für das freundliche, nie versagende Interesse an der Arbeit, Herrn Geheimrat Prof. Liebreich für die gütige Ueberlassung des Materials meinen ergebenen Dank aus.

Thesen.

1. Es ist, selbst innerhalb der heutigen Gesellschaftsordnung, absolute Lernfreiheit zu fordern: d. h. die Möglichkeit, sich Wissen anzueignen, soll nicht eine Funktion der Grösse des väterlichen Geldbeutels sein.

2. Sowohl auf der Schule als auch besonders auf der Universität würde der Unterricht ein viel fruchtbringenderer sein, wenn in dem Verhältniss zwischen Lehrer und Schüler mehr Vertraulichkeit herrschte, und nicht oftmals ein mehr oder weniger ausgesprochenes militärisches Abhängigkeitsverhältniss wie zwischen Vorgesetztem und Untergebenem einrisse.

3. Die sogenannte Ueberbürdung auf den Gymnasien, welche mehr eine Uebermüdung als eine wirkliche Ueberanstrengung im Denken ist, ist nicht sowohl durch Herabminderung der Anforderungen, als vielmehr durch rationellere Ausnutzung der gebenen Schulstunden und durch strengere Selektion der bildungsfähigen Schüler zu heben.

Lebenslauf.

Verfasser William Kramm, Sohn des jüdischen Kaufmanns Louis Kramm (†), wurde am 18. Januar 1870 zu Tempelburg geboren. Seinen ersten Unterricht erhielt er daselbst in der Volksschule, besuchte sodann die dortige sogen. „Oberschule", die Klassen Sexta bis Quarta umfassend, absolvierte weiterhin in den Jahren von 1882—1888 das Gymnasium zu Stargard i. Pom., das er mit dem Zeugniss der Reife verliess. Im April 1888 wurde er an der Berliner Universität in der medicinischen Fakultät inskribiert, verbrachte daselbst seine ganze Studienzeit, bestand Ostern 1890 die ärztliche Vorprüfung, im August 1892 das Examen rigorosum und beendete Anfang Juli 1893 das medicinische Staatsexamen.

Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen, Kliniken und Curse folgender Herren Professoren und Docenten: Behrend, v. Bergmann, E. Du Bois-Reymond, Burghardt, Busch, Gerhardt, Gusserow, P. Guttmann (†), Haussmann, Hertwig, Hirsch, v. Hoffmann (†), O. Israël, Kossel, Langgaard, Leyden, Liebreich, Mendel, J. Munk, Rosenheim, Rubner, F. E. Schulze, Schweigger, Sell, Simmel, R. Virchow, Waldeyer, Winter.

Allen diesen Herren spricht der Verfasser den gebührenden Dank aus.